

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月8日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22760119

研究課題名（和文） キャビテーション気泡による局所加熱増強効果を利用した超音波がん治療法の開発

研究課題名（英文） Development of a novel method to enhance localized heating by cavitation bubbles for ultrasound cancer treatment

研究代表者

吉澤 晋（YOSHIZAWA SHIN）

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：30455802

研究成果の概要（和文）：

強力集束超音波によるがんの加熱凝固治療は非侵襲な治療法として注目されている。しかしながら、治療時間の長いことが問題点の1つとなっている。一方で、超音波焦点での大きな負圧によって生じるキャビテーション気泡は超音波加熱を増強する効果があることがよく知られている。本研究では、超音波によって発生、成長したキャビテーション気泡の挙動を高速度撮影により調べた。また、キャビテーション気泡のモニタリング手法の開発を目的として、気泡からの反射波の解析を行った。さらに、光学的手法による圧力場測定手法についての検討を行った。

研究成果の概要（英文）：

High-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy is attracting attention as a noninvasive therapeutic modality for cancer. However, it has a problem of long treatment time. It is known that acoustic cavitation generated in the focal region of HIFU enhances tissue heating. In this study, the behavior of cavitation bubbles were observed and scattered pressure waves from the bubbles were detected and investigated for the cavitation monitoring. The optical pressure measurement method was also investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 2,000,000 | 600,000 | 2,600,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：バイオ流体力学，超音波治療，キャビテーション

1. 研究開始当初の背景

強力集束超音波（High Intensity Focused Ultrasound: HIFU）によるがんの加熱凝固治療は、体外から超音波を患部に集束させて切らずに治療できること、装置が比較的安価にできることから注目を集めている。しかし、

現在の機器では、治療時間が長いこと、治療領域の精度が低いこと、の2点が大きな問題となっており、がん治療の選択肢として確立するまでには至っていない。これらの問題を解決する手段として期待されているのが、HIFU照射によって生じるキャビテーション

気泡の制御技術である。HIFUによって発生、成長したキャビテーション気泡は、超音波音場中で振動することによって超音波加熱効果を大幅に増強させることがわかっている。そのため、超音波照射条件を最適化してキャビテーション気泡を制御できれば、高効率・高精度な超音波加熱治療手法を実現することができる。

2. 研究の目的

本研究では、キャビテーション気泡による加熱増強効果を HIFU 治療において効果的に利用するための超音波照射手法、発生したキャビテーション気泡をモニタリングするための非侵襲モニタリング手法を開発することを目的とする。

超音波照射手法としては、キャビテーション気泡を発生、成長させるための非常に高強度な短い時間の超音波と、発生、成長した気泡を持続的に体積振動させて気泡による加熱増強効果を利用するための、比較的低強度な連続波を組み合わせる。本研究では、この超音波照射方法において、周波数、超音波強度、照射時間について調べ、適切な照射条件について調べる。

気泡のモニタリング手法としては、比較的口径の大きい焦点式のハイドロフォンで受動的にモニタリングする手法と、超音波診断装置を用いて能動的にモニタリングする手法について検討する。

3. 研究の方法

(1) シャドウグラフによる圧力波可視化方法の開発

超音波音場中のキャビテーション気泡は激しく崩壊し、非常に高い圧力を放出することが知られている。したがって、キャビテーション気泡が存在する領域の近傍でハイドロフォンによって圧力を測定しようとする、キャビテーション気泡の崩壊圧によってハイドロフォンが損傷してしまう。そこで、シャドウグラフ法を利用して光学的に圧力場を測定する手法の検討を行った。光源としては、半導体励起のグリーンレーザを用い、それを拡大し、平行光にして超音波伝播領域を通過させる。通過した光を CCD カメラで撮影した。CCD カメラは、1600×1200 ピクセルのものをを用い、超音波 1 波長あたり 10 ピクセル以上になるようにレンズで拡大して撮影を行った。超音波トランスデューサは、球面のセラミック振動子を用い、駆動周波数は 1.1 MHz とした。

撮影された画像から、ポスト処理を施すことで圧力場を得た。超音波伝播領域を通過した光は、位相変調のみを受けると仮定した。すなわち、超音波伝播領域は位相物体であると仮定した。超音波伝播領域を通過した位相変調を受けた光は、撮像系の焦点面まで伝播

する過程において、回折の影響を無視して幾何光学近似を適用し、振幅変調された光になると仮定して、位相変調と振幅変調の関係式を導出した。さらに、位相変調と圧力分布の関係を線形近似し、CT 法による再構成によって 3 次元の圧力分布を得た。

(2) キャビテーション気泡挙動に対する超音波照射条件の影響

水中の個体壁面に超音波を集束させ、キャビテーション気泡が発生、成長する過程について高速度カメラを用いて撮影し、超音波照射時間、超音波周波数などの影響について調べた。トランスデューサは焦点距離 100 mm、開口直径 100 mm、中心周波数 1 MHz のものを用いた。固体壁面としてはアルマイト加工されたアルミブロックを用い、そのアルミブロック上に発生、成長したキャビテーション気泡群をバックライトによって露光時間 250 ns、500 kfps で撮影を行った。

(3) キャビテーション気泡モニタリング手法の開発

治療用超音波照射中に生じるキャビテーション気泡を非侵襲にモニタリングするために、キャビテーション気泡からの圧力波を用いてモニタリングする手法について検討を行った。圧力波を検出する手法としては、焦点式のハイドロフォンによって焦点に発生したキャビテーション気泡からの反射波を受動的に常時取得する実験と、超音波診断装置を用いて、2 次元情報を能動的に取得する実験を行った。

4. 研究成果

(1) シャドウグラフによる圧力波可視化方法の開発

得られた 3 次元圧力分布から、超音波伝播軸および超音波焦点を含む 2 次元圧力分布を抽出したものを図 1 に示す。また、比較として、ハイドロフォンによって測定した同様の圧力分布を図 2 に示す。図中のカラーバーは最大圧力で無次元化された圧力を示し、横軸は超音波伝播方向、縦軸がそれに垂直な方向を示している。また、超音波の焦点は図の中心であり、超音波の伝播方向は図の左から右の方向である。

ここで、シャドウグラフ法を応用して求めた圧力分布は圧力場の瞬時値をしているが、ハイドロフォン測定による結果は、圧力振幅を示している。これは、ハイドロフォンによる測定で瞬時値分布を求めようとして 1 波長あたり 10 点以上の測定を行おうとすると、膨大の測定時間になるためである。一方、シャドウグラフ法による測定は、3 次元圧力場再構成のために数十面から百数十面の撮影が必要であるが、それにかかる時間は同程度

の空間解像度の2次元平面ハイドロフォン測定よりも1桁以上も短く、かつ3次元の圧力場を得ることができるため、非常に優れた手法であると言える。

ここでは、光の回折効果などを考慮していないが、これらを考慮した式を導出することで、非常に強い圧力波が存在する圧力場でも測定するが可能となり、音場を乱すことなく、キャビテーション気泡存在下でも機器の損傷なく圧力分布を測定することができるようになると思われる。

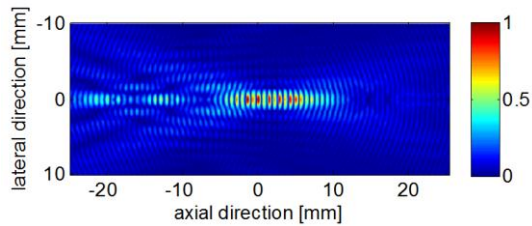


図1 シャドウグラフ法を応用して光学的に得られた集束超音波の圧力分布(瞬時値)

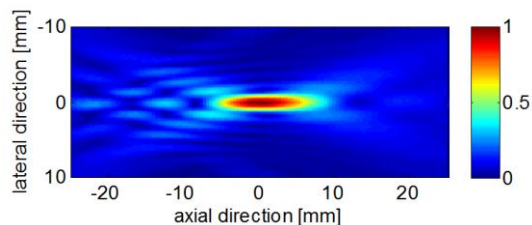


図2 ハイドロフォン測定によって得られた集束超音波の圧力分布(振幅値)

(2) キャビテーション気泡挙動に対する超音波照射条件の影響

撮影した固体壁面上のキャビテーション気泡群を図3、図4に示す。画像の幅は約4mmである。バックライト下で撮影をしているため、黒く見えているのがキャビテーション気泡群である。背景の薄い縦縞は超音波による密度変化が可視化されたものである。超音波は図の左から右方向に伝播しており、図の右端に固体壁面が設置されている。図3は超音波が照射されてから、壁面で反射された波がトランスデューサで反射されて壁面に再フォーカスする前のキャビテーション気泡群の様子である。壁面で発生してトランスデューサ方向に成長したキャビテーション気泡群は超音波の焦点領域に依存した大きさを保っている。しかしながら、その後しばらく経過した状態では図4のようにトランスデューサ方向へさらに成長している。

これは、壁面や気泡群で反射された超音波がトランスデューサで反射されて気泡群に再フォーカスされたことにより起きた現象であると考えられる。したがって、キャビテーション気泡群の成長を超音波の焦点領域

に対応する領域内に再現性良くとどめるためには、定在波の影響が無視できる程度に超音波照射時間を短くしなくてはならないことがわかった。具体的には、水槽実験においてはトランスデューサの焦点距離と音速から簡単に照射時間の制限を計算することができる(今回の実験系では130 μs 程度)。しかしながら、生体内では複数の組織界面が存在するため、それらによる定在波の影響を受けずにキャビテーション気泡群の成長を再現性良く制御するためには、超音波の照射時間を数十 μs 以内に制限する必要があると考えられる。

また、周波数をパラメータとした実験により、成長したキャビテーション気泡群の大きさは波長に大きく依存することがわかった。

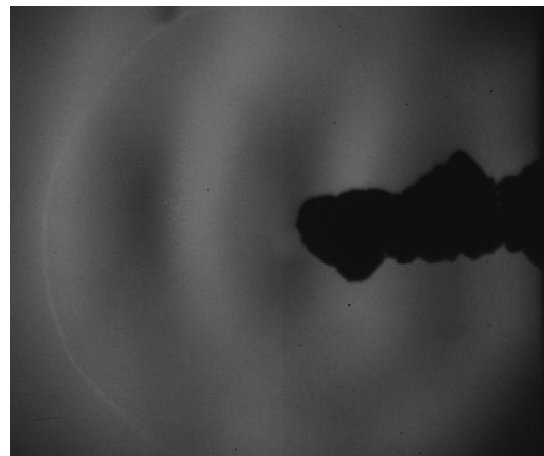


図3 トランスデューサと壁面間の定在波が生じる前のキャビテーション気泡群

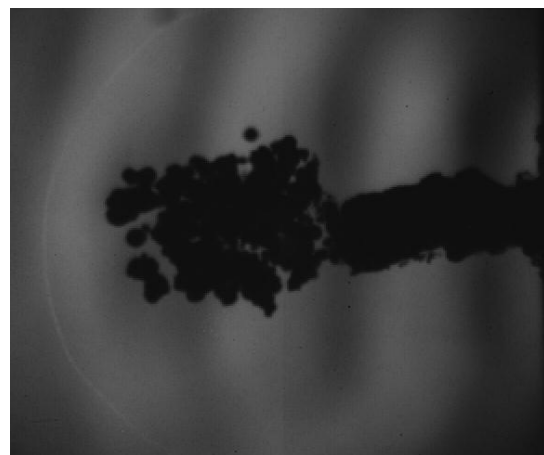


図4 トランスデューサと壁面間の定在波によってトランスデューサ方向に拡大したキャビテーション気泡群

(3) キャビテーション気泡モニタリング手法の開発

焦点式ハイドロフォンを用いた実験では、強力な超音波でキャビテーション気泡を急激に発生、成長させたときには非常に広帯域

な信号が得られた。しかしながら、臨床応用を想定すると、用いるハイドロフォンの口径は限られ、皮膚表面や組織界面からの反射波も影響してしまうため、感度良くキャビテーション気泡の発生を検出することは困難であると考えられる。一方で、発生したキャビテーション気泡に比較的弱い超音波を持続的に照射した場合は、高調波成分といくつかの分数調波成分が検出された。分数調波成分は組織からの反射波に含まれないため、臨床応用においても精度良くキャビテーション気泡の発生を検出することが可能であると考えられる。しかしながら、発生したキャビテーション気泡群の体積率などと分数調波成分の強度は線形の関係にあるわけではないため、定量的なモニタリング手法としては、分数調波成分だけでなく高調波成分と組み合わせる手法を開発する必要があると考えられる。

超音波診断装置を用いた実験では、超音波をスキャンする2次元の情報得られるため、超音波焦点以外に生じたキャビテーション気泡についても検出可能であり、より安全性に配慮したモニタリング手法になると考えられる。近年の超音波診断プローブは広帯域化が進んでおり、焦点式ハイドロフォンほどではないものの、かなり広い帯域の圧力波を検出することが可能である。したがって、先の焦点式ハイドロフォンで得られた、広帯域な反射波、高調波成分、分数調波成分の主な成分を検出することが可能である。

実際に、ブタ肝臓に超音波を連続的に照射し、その間のエコーデータを解析したところ、キャビテーション気泡が無い場合には見られなかった高調波成分を、キャビテーション気泡発生時にのみ検出することができた。このことから、1点でのモニタリング手法については大口径で感度の良い焦点式ハイドロフォンで開発し、それを診断装置でのモニタリング手法へと移行していく研究開発が有効であることがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① R. Takagi, S. Yoshizawa, S. Umemura, "Cavitation Inception by Dual-Frequency Excitation in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment," Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, 50, 2011, 07HF14.
- ② 宮本武司, 吉澤晋, 松本洋一郎, "超音波パルスの照射条件が微小気泡の体積振動に与える影響(メカニカルインデックスと振動特性について)," 日本機械

学会論文集(B編), 査読有, Vol. 77, No. 774, 2011, pp. 264-273.

[学会発表] (計7件)

- ① S. Yoshizawa, J. Yasuda, S. Umemura, "Cavitation Inception and Growth by Dual-Frequency Excitation in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment," 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium, October 19, 2011, Orlando, USA.
- ② 吉澤晋, 稲葉脩太, 岩崎永子, 森山達也, 梅村晋一郎, "強力集束超音波治療におけるキャビテーション気泡の加熱増強作用," 第50回日本生体医工学会大会, 2011年5月1日, 東京.
- ③ S. Yoshizawa, R. Takagi, J. Yasuda, S. Umemura, "Cavitation Inception and Growth by Dual-Frequency Excitation Method," 11th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, April 11, 2011, New York, USA.
- ④ R. Omura, Y. Shimazaki, S. Yoshizawa, S. Umemura, "3D reconstruction of ultrasonic fields from optical measurement," 2010 IEEE International Ultrasonics Symposium, October 12, 2010, San Diego, USA.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ecei.tohoku.ac.jp/ume/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉澤 晋 (YOSHIZAWA SHIN)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 30455802

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者